

## MEDICINALI VEGETALI TRADIZIONALI. NORMATIVA E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ



I medicinali vegetali tradizionali sono disciplinati dalla legislazione farmaceutica che è volta a garantire la salute pubblica assicurando la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti immessi in commercio. La Comunità Europea ha percepito differenze esistenti tra i vari Stati Membri e ha adottato misure normative per armonizzare le disposizioni nazionali in materia di medicinali mediante la Direttiva 2001/83/CE. Questa è stata modificata dalla Direttiva 2004/24/CE dove per la prima volta si fa riferimento al concetto di medicinali vegetali tradizionali e medicinali ad uso ben consolidato. Entrambe le Direttive sono state recepite in Italia mediante il D.lgs. 219/2006 nel cui titolo III sono previste diverse modalità di registrazione/autorizzazione. Ai medicinali vegetali tradizionali si applica una registrazione semplificata sostenuta da un'efficacia plausibile poiché riferita ad un prodotto utilizzato, per almeno 30 anni, di cui 15 nella Comunità Europea. I medicinali ad uso ben consolidato, invece, sono autorizzati secondo la procedura di *well established use* solo se viene dimostrato un utilizzo ben noto del medicinale nella Comunità Europea per un tempo di almeno dieci anni. In questo caso si parla di un'efficacia dimostrata, poiché riferita ad un medicinale già autorizzato. In entrambi i casi, deve essere assicurata la conformità alle *Good Agricultural and Collection Practices* (GACP) e alle *Good Manufacturing Practices* (GMP), e devono essere presentati tutti i dati chimico-farmaceutici relativi al Modulo 3. La semplificazione consiste nel Modulo 4 e 5, infatti, non è richiesta l'esecuzione degli studi preclinici e clinici. La sicurezza e l'efficacia vengono, infatti, sostituite rispettivamente dalla relazione bibliografica da parte di un esperto e da studi bibliografici. In particolare, per la registrazione dei medicinali vegetali è necessario fare riferimento, se presenti, alle monografie redatte dal *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC- Comitato per i prodotti medicinali vegetali) e all'elenco comunitario. Il comitato per i prodotti medicinali vegetali è stato istituito proprio dalla direttiva 2004/24/CE, afferisce all'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali), ed ha diversi compiti tra cui quello di mettere appunto le suddette monografie. Le Monografie comunitarie, pur non essendo vincolanti, costituiscono la base bibliografica per le autorizzazioni dei medicinali di "impiego ben noto" e di "impiego tradizionale" e lo stadio preliminare per lo sviluppo dell'elenco comunitario. Un medicinale vegetale di cui è stata redatta una monografia, viene proposto per l'inserimento nell'elenco comunitario e, a seguito di valutazione positiva, viene

inserito con Decisione della Commissione Europea. L'elenco comunitario, istituito dalla 2004/24/CE, e pubblicato con la decisione della Commissione Europea 2008/911/CE del 21 Novembre 2008, ha invece un carattere vincolante per le registrazioni dei medicinali di origine vegetale tradizionali e conferisce la possibilità ad essi di essere registrati fornendo solo i dati amministrativi e chimico-farmaceutici. Per completare, vanno presentate le informazioni relative alle informazioni sul prodotto, mentre per quanto riguarda la Farmacovigilanza, la Direttiva 2010/84 ha previsto ulteriori semplificazioni per questi prodotti. Non è prevista, infatti la presentazione dello PSUR (*Periodic Safety Update Report*) e la descrizione del sistema di Farmacovigilanza, anche se ciascuna azienda lo deve possedere. Riassumendo, i medicinali vegetali tradizionali, per essere considerati tali, devono soddisfare i requisiti descritti nel D.lgs 219/2006 che sono l'utilizzo senza intervento del medico, la somministrazione ad un determinato dosaggio e schema posologico, uso orale, esterno o inalatorio, un impiego tradizionale di 30 anni di cui 15 nella CE del medicinale in questione o di un prodotto corrispondente, non nocivi nelle condizioni d'uso indicate e con effetti farmacologici o efficacia verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

Il lavoro svolto durante il periodo di *stage* presso l'Ufficio Valutazione e Autorizzazione AIC è consistito preliminarmente nello studio della normativa, delle linee guida EMA/ICH e delle monografie di Farmacopea Europea, relative sia alla qualità dei prodotti medicinali in generale sia ai prodotti vegetali nello specifico, per poi arrivare alla valutazione del modulo 3 del CTD. In particolare, ho studiato la composizione dell'intero CTD, come riportato nel *Notice to Applicant* vol.2B [EudraLex - Volume 2 - *Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use*], e quindi mi sono occupato di valutare la parte 3.2.S, il cosiddetto *Active Substance Master File* – ASMF. In particolare, ho valutato, per quattro diverse preparazioni vegetali, la conformità della documentazione presentata dall'*applicant* rispetto a quanto previsto dal succitato *Notice to Applicant* e dal D. Lgs. 219/06 (art. 23 e Allegato I parte III). Inoltre, essendo l'argomento del mio lavoro orientato verso i medicinali vegetali tradizionali, ho preso visione di un dossier completo di uno dei farmaci attualmente autorizzati in Italia mediante registrazione semplificata prevista per i medicinali vegetali ad uso tradizionale. Le linee guida EMA/ICH di riferimento in campo farmaceutico che ho consultato e studiato, si riferiscono a: *active substance, manufacturing process, impurities, specifications, analytical procedures and analytical validation, excipients, packaging, stability, pharmaceutical development*. In particolare, per la valutazione del modulo 3 di prodotti peculiari come quelli di origine vegetale, l'HMPC ha

redatto anche linee guida specifiche inerenti la qualità (es. *“Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products”*). Oltre alle linee guida, per poter valutare la documentazione a supporto del CTD, però è necessario fare riferimento alle monografie di Farmacopea Europea generali, a quelle riferite a sostanze e preparazioni vegetali e a quelle specifiche per specie vegetale, laddove presenti. Nell’ambito del lavoro sono state evidenziate delle non conformità, tra cui alcune critiche, che si ripetono nei dossier valutati, che hanno rivelato un approccio comune da parte delle Ditte nell’allestimento del CTD dei prodotti vegetali. Non sono state considerate le GACP, il processo di produzione della preparazione vegetale non sempre è stato ben descritto, dettagliato e convalidato ed infine, non vengono quasi mai ben descritti e convalidati i metodi analitici utilizzati per l’analisi delle specifiche. In particolare, per i medicinali vegetali tradizionali, risulta, inoltre, di estrema importanza la sezione 3.2.P.2. relativa al *Pharmaceutical Development*. In questa parte del dossier deve, infatti, essere dimostrato l’uso tradizionale del prodotto mediante il confronto tra la specie botanica oggetto della domanda e quella descritta nella bibliografia presentata. In mancanza di questi dati, il prodotto non può essere considerato un medicinale vegetale tradizionale e quindi non può essere applicata la registrazione semplificata.